

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014359

International filing date: 16 December 2004 (16.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2003A002528
Filing date: 19 December 2003 (19.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 March 2005 (22.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

888 PCT

Mod. C.E. - 1-4 7



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



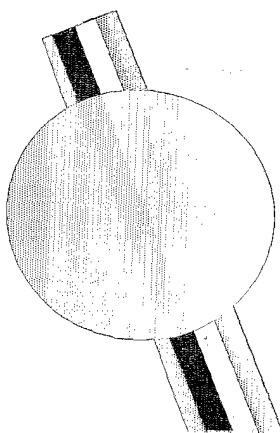
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002528.

EP/04/14359

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

20 GEN. 2005

ROMA li.....



IL FUNZIONARIO

Franca Giuliano
Dr.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

10.33 Brev.

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione SANTANGELO FRANCESCOResidenza Milanocodice SNTFNC53E051205F

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via n. città cap (prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) A61K gruppo/sottogruppo 31/00"Uso di cistina o di cisteina per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo da emodialisiANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO

cognome nome

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) Santangelo Francesco

3)

2)

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/RSCIOLGIMENTO RISERVE
Data N° Protocollo

1)

1)

2)

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 107

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) 10 PROV n. tav. 1

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) 11 RISlettera d'incarico, procura e riferimento procura generaleDoc. 4) 10 RIS

designazione inventore

Doc. 5) 10 RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) 10 RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) 10

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

Centosessantadue/69#

obbligatorio

COMPILATO IL 19/12/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti GiuseppeBianchettiCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SISCIOLGIMENTO RISERVE
Data N° Protocollo / / / / / / / /

confronta singole priorità

 / / CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANOcodice 1155VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 002528

Reg. A.

DUEMILATRE

L'anno 2003, del mese di DICEMBRE

Il(I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di deposito di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopriportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Danièle Stocktimbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI20031002528

REG. A

DATA DI DEPOSITO

19/12/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

19/12/2003

D. TITOLO
"Uso di cistina o di cisteina per la prevenzione e il trattamento
dello stress ossidativo da emodialisi"

E. RIASSUNTO

Si descrive l'uso di cistina e/o di cisteina per la preparazione di medicamenti orali per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo conseguente al trattamento di emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

M. DISEGNO



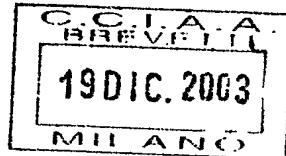
MI 2003 A 0 0 2 5 2 8

7174 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:
FM/mc **“USO DI CISTINA O DI CISTEINA PER LA PREVENZIONE E IL
TRATTAMENTO DELLO STRESS OSSIDATIVO DA EMODIALISI”**

a nome : **SANTANGELO FRANCESCO**

residente in: Milano

* * *



La presente invenzione ha per oggetto l'uso di cisteina e della sua forma ossidata a disolfuro (cistina) per la preparazione di medicamenti orali per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo conseguente al trattamento di emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

STATO DELLA TECNICA

Lo stress ossidativo è definito come uno sbilancio fra i sistemi fisiologici di protezione antiossidanti e la aumentata produzione di radicali dell'ossigeno o dell'azoto da parte delle cellule del sistema immunitario. La conseguenza può essere il danno della struttura molecolare delle proteine, degli zuccheri e dei lipidi parallelamente al danno della funzionalità cellulare che compromette anche la funzionalità degli stessi organi vitali dell'organismo. Lo stress ossidativo è stato osservato essere particolarmente manifesto nei pazienti affetti da insufficienza renale e sottoposti a emodialisi. L'interpretazione a questo fenomeno viene attribuita alla bioincompatibilità tra le cellule circolanti del sangue del paziente e le membrane di dialisi oltre ad altri fenomeni come lo stato uremico cronico. Questa bioincompatibilità induce una produzione eccessiva di agenti ossidanti reattivi (ROS = Reactive Oxygen Species) da parte del sistema immunitario, e al tempo stesso la

diminuzione delle capacità antiossidanti dell'organismo, dovuto alle perdite di molecole antiossidanti quali il glutathione (GSH), vitamina A, vitamina C, vitamina E attraverso i filtri delle membrane dialitiche.

Una delle conseguenze di questa risposta immunitaria abnorme è una condizione di stress ossidativo, che provoca una maggiore facilità alle infezioni dovuta alla difettosa risposta immunitaria, amiloidosi, accelerata aterosclerosi, per continua attivazione delle cellule immunocompetenti. Ciò innesca una risposta infiammatoria, con conseguente continuo rilascio di citochine e di enzimi proteolitici lisosomiali, e stimolazione della produzione di radicali liberi: in pratica lo stress ossidativo diventa un processo che si autoalimenta, e genera una condizione di infiammazione cronica.

La conseguenza principale dello stress ossidativo è costituita dalle complicanze cardiovascolari, che costituiscono la principale causa di morte nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. A livello locale queste complicanze si manifestano con alterazione dell'endotelio, accumulo di lipidi, formazione di trombi ed occlusione del lume.

A livello sistematico lo stress ossidativo cronico stimola la sintesi di proteine della fase acuta da parte del fegato, a danno della sintesi di altre proteine, quali albumina e transferrina: la conseguenza è la malnutrizione, ulteriormente favorita dalla degradazione catabolica delle proteine muscolari e dalla diminuzione dell'appetito.

Sono stati riportati esempi di trattamento dello stress ossidativo con somministrazione di prodotti ad attività antiossidante. Il prodotto attualmente più utilizzato per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo è la N-acetilcisteina (vedi, per esempio, *Kidney Int.*, Vol 64 (2003), pp. 82-91;

Current Med. Chem., 2003, 10, pp. 1241-53). In particolare, WO 01/02004 descrive l'uso di N-acetilcisteina mediante iniezione intravenosa prima e/o durante il trattamento di emodialisi.

Secondo Nakanishi et al., *Kidney Int.* 2003 Mar; 63(3): 1137-40 la concentrazione plasmatica di cisteina e anche di omocisteina aumenta nei pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a dialisi. Di conseguenza, non sembrerebbe logico aumentare ulteriormente la concentrazione di cisteina in questi pazienti.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione, al contrario, prevede proprio la somministrazione di cistina e/o di cisteina per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo conseguente al trattamento di emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

È preferito l'uso della cisteina ma possono essere eventualmente aggiunte altre sostanze note avere proprietà antiossidanti quali a puro titolo di esempio, si può citare la taurina, l'acido lipoico, le vitamine A, C, E.

La presente invenzione, pertanto, ha per oggetto composizioni contenenti cistina e/o cisteina, somministrabili per via orale, per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo conseguente al trattamento di emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Tali composizioni saranno preparate secondo metodi convenzionali ben noti in tecnica farmaceutica, come quelli descritti in "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA.

La presente invenzione prevede la somministrazione di una quantità efficace di cistina e/o di cisteina per via orale, prima e/o dopo il trattamento di

emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale. Tale quantità dipenderà da vari fattori, quali la gravità delle condizioni e il peso del paziente. Tuttavia, un dosaggio unitario conterrà generalmente da 200 a 500 mg di cistina e/o cisteina. Le composizioni dell'invenzione saranno normalmente somministrate prima e/o dopo il trattamento di emodialisi. Si preferisce che tali composizioni siano somministrate in forma di composizione a dosaggio unitario orale.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, la cistina o la cisteina possono essere associate ad antiossidanti non tossici somministrabili per via orale, in particolare vitamine A, C e E, licopene, acido lipoico, acido ascorbico e taurina. Sono preferite vitamina E e taurina.

Secondo l'invenzione, le composizioni potranno essere nella forma di compresse, capsule, preparazioni orali, polveri, granuli, pastiglie, polveri ricostituibili, sciroppi, soluzioni o sospensioni.

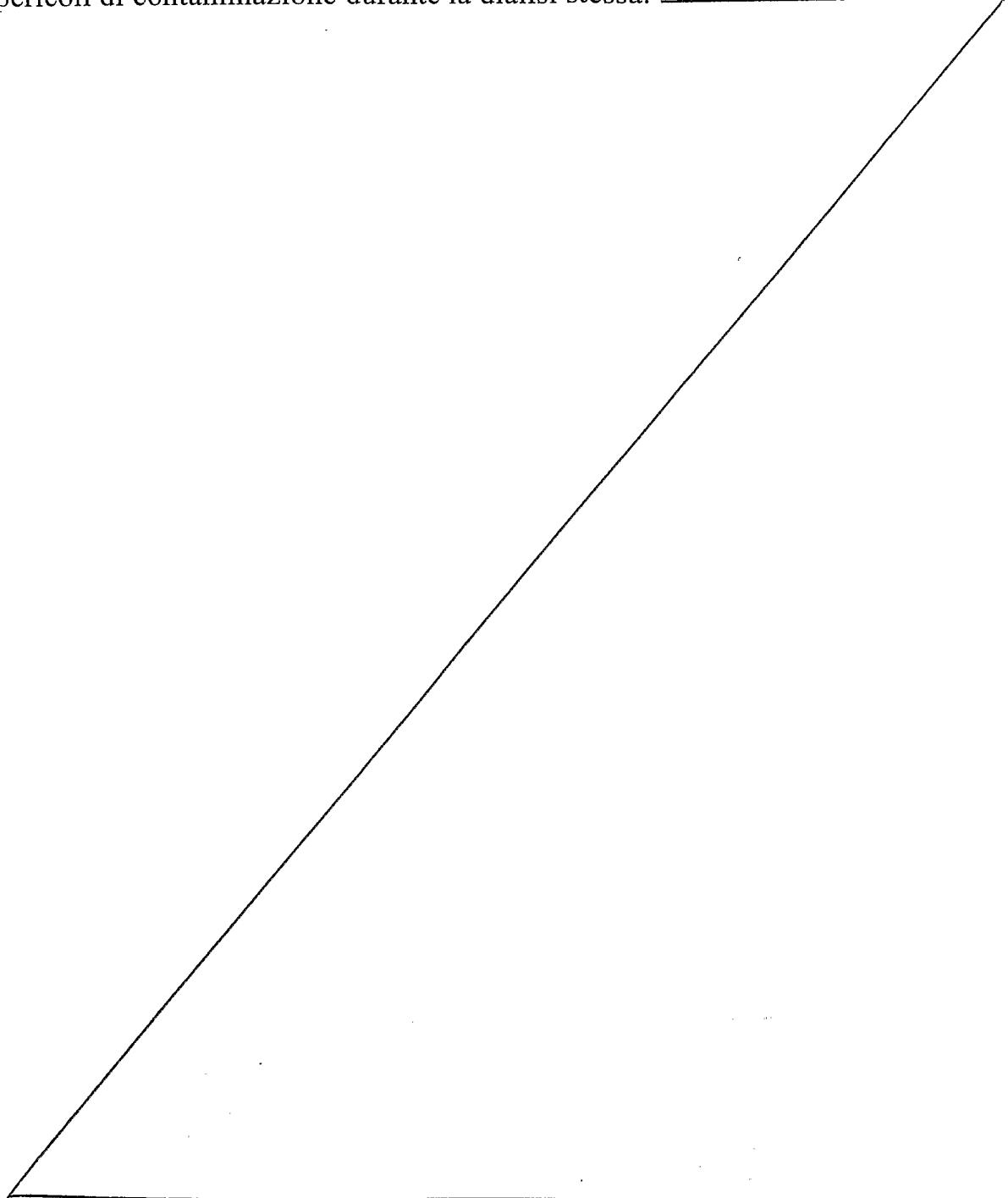
Le composizioni solide potranno contenere eccipienti convenzionali, per esempio leganti quali cellulosa, mannitolo, lattosio; diluenti, quali carbonato di calcio, fosfato di calcio e lattosio; agenti di compressione; lubrificanti quali magnesio stearato; disintegranti quali amido, polivinilpirrolidone e derivati di amido; coloranti; aromatizzanti e simili.

Le composizioni liquide potranno contenere eccipienti convenzionali, per esempio agenti sospendenti quali sorbitolo, metilcellulosa, idrossietilcellulosa, carbossilmetilcellulosa; conservanti, per esempio metil o propil p-idrossibenzoato o acido sorbico, e se desiderato aromatizzanti o coloranti convenzionali.

La somministrazione orale di cistina e/o cisteina offre notevoli vantaggi



in termini di costo, facilità e sicurezza di somministrazione rispetto all'uso di formulazioni di N-acetilcisteina per via intravenosa e/o per infusione, che comporta la necessità di personale specializzato anche per la somministrazione prima del trattamento di dialisi, e che inoltre presenta pericoli di contaminazione durante la dialisi stessa. _____



RIVENDICAZIONI

1. Uso di cistina e/o di cisteina per la preparazione di medicamenti orali per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo conseguente al trattamento di emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale cronica.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui la cistina e/o la cisteina sono somministrate in dosi unitarie variabili da 200 a 500 mg.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui la cistina e/o la cisteina sono somministrate prima e/o dopo il trattamento di emodialisi.
4. Uso secondo le rivendicazioni 1, 2 e 3 in cui la cistina e/o la cisteina sono usate in associazione con altri sostanze quali la taurina, l'acido lipoico, le vitamine A, C, E.
5. Composizioni farmaceutiche per somministrazione orale per la prevenzione e il trattamento dello stress ossidativo conseguente al trattamento di emodialisi in pazienti affetti da insufficienza renale cronica, contenenti come principio attivo cisteina o cistina.

Milano, 19 dicembre 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

